

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****HIZENTRA^{MR} SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/ml**

**Inmunoglobulina humana normal
Solución para inyección subcutánea**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
10 SEP 2014
N° Ref.: <u>RF534635/14</u>
N° Registro: <u>B-2420/14</u>
Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

Composición*a. ingrediente activo*

Inmunoglobulina humana normal para inyección subcutánea (IgSC)

Proteína plasmática humana, de la cual al menos un 98 % es inmunoglobulina de tipo G (IgG).

El porcentaje aproximado de las subclases de IgG es el siguiente: IgG1 68%, IgG2 27%, IgG3 3%, IgG4 2%.

El contenido máximo de IgA es de 50 microgramos/ml.

b. Excipientes

L-prolina, Polisorbato 80, agua para inyección c.s.p. 1 ml.

Forma Galénica y principio activo por unidad

Solución inyectable.

1 ml contiene: 200 mg de proteína plasmática humana, de la cual al menos un 98% es inmunoglobulina de tipo G (20 % solución).

Hizentra tiene una osmolalidad de aproximadamente 380 mOsmol/kg.

La solución es límpida y de color amarillo pálido o marrón claro.

Indicaciones / Posibles aplicaciones

Terapia sustitutiva, administrada por vía Subcutánea en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria

como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL****Propiedades / Efectos**

Código ATC: J06BA01

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas: inmunoglobulinas humanas normales, para administración extravascular.

Mecanismo de acción / Farmacodinámicas

La inmunoglobulina humana contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un espectro amplio de anticuerpos contra agentes infecciosos.

Hizentra contiene los anticuerpos IgG presentes en la población normal. Por lo general, se prepara a partir de mezcla de plasmas procedente de una cantidad no inferior a 1.000 donantes. Tiene una distribución de subclases de inmunoglobulina G estrechamente proporcional a la del plasma humano nativo. Las dosis adecuadas de este producto farmacéutico pueden restablecer las concentraciones anormalmente bajas de inmunoglobulina G hasta los valores normales.

Efectividad clínica

La seguridad y eficacia de Hizentra en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria ha sido evaluada en dos estudios prospectivos abiertos, de un solo brazo y estudios multicéntrico en Europa y EE.UU.

En un ensayo europeo, un total de 51 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 3 y los 60 años, fueron tratados con Hizentra hasta 41 semanas. La dosis media semanal administrada fue de 119 mg/kg de peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 7,99–8,25 g/l. Los sujetos recibieron en total 1.831 perfusiones semanales de Hizentra. En un ensayo en EE. UU., un total de 49 sujetos con síndrome de inmunodeficiencia primaria, con edades comprendidas entre los 5 y los 72 años, fueron tratados con Hizentra hasta 15 meses. La dosis media semanal administrada fue de 228 mg/kg de peso corporal. Durante el periodo de tratamiento se alcanzaron concentraciones mínimas sostenidas de IgG de 12,53 g/l. Los sujetos recibieron en total 2.264 perfusiones semanales de Hizentra.

No se observaron infecciones bacterianas graves en sujetos que recibieron Hizentra en los estudios clínicos durante el periodo de eficacia.

Farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea de Hizentra, se alcanzan los niveles máximos en suero después de aproximadamente 2 días.

La IgG y los complejos de IgG se metabolizan en células del sistema reticuloendotelial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL****Datos preclínicos**

Las inmunoglobulinas son un constituyente normal del organismo humano. La L-prolina es un aminoácido fisiológico, no esencial.

Se ha evaluado la seguridad de Hizentra en varios estudios preclínicos, con especial referencia al excipiente, L-prolina. Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos, según los estudios de seguridad farmacológica y de toxicidad.

Dosificación / Forma de administración**Dosificación para adultos y niños**

Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero.

Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía:

La pauta de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG.

Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrado niveles estables de IgG, debe administrarse dosis de mantenimiento a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

~~Para pacientes que han cambiado de tratamiento intravenoso la dosis mensual es usualmente dividida a dosis semanales.~~

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a los niveles deseados.

Dosificación para niños y adolescentes

La dosificación se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Se evaluó Hizentra en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Forma de administración

El medicamento debe administrarse únicamente por vía subcutánea. Hizentra se puede inyectar en puntos tales como el abdomen, el muslo, el brazo y la cadera lateral. En caso de dosis altas (> 25 ml), se recomienda su administración en múltiples puntos. Las inyecciones se pueden aplicar hasta en 4 puntos simultáneamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

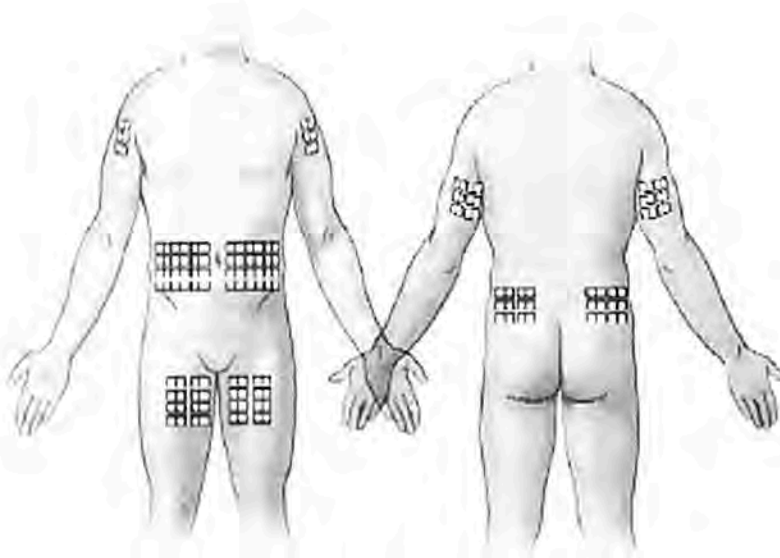


Figura 1: Posibles sitios de inyección para Hizentra

La iperfusión subcutánea para tratamiento en casa debe comenzarse y monitorearse inicialmente por un profesional de la salud con experiencia en la guía de tratamiento en casa de los pacientes con síndromes de inmunodeficiencias primarias. El paciente será instruido en ~~la el uso de una bomba de infusión,~~ técnicas de iperfusión, como mantener un tratamiento diario y la identificación de reacciones adversas graves y las medidas que deben considerar en caso de que se presenten estas reacciones.

Velocidad de perfusión

La velocidad de perfusión inicial recomendada depende de las necesidades individuales del paciente y no debe exceder de 15 ml/hora/punto. En caso de buena tolerancia, la velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente hasta 25 ml/hora/punto. Las inyecciones se pueden aplicar hasta en cuatro puntos simultáneamente, siempre que la velocidad de perfusión máxima para todos los puntos combinados no exceda de 50 mL/hora por punto. Los puntos donde se aplican las inyecciones deben distar al menos 5 cm entre ellos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL****Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver la sección «Composición»).

Hiperprolinemia **de tipo I o II**. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Hizentra no debe administrarse por vía intravascular.

Advertencias y precauciones especiales de uso

En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección «Dosificación/Forma de administración: Velocidad de perfusión ». Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante su primer periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso durante y 20 minutos después de la perfusión.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti_IgA, que deben ser tratados con especial precaución.

Los pacientes con anticuerpos anti_IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos muy infrecuentes, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

– Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/punto).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL**

– Monitorear cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la perfusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la detención inmediata de la inyección. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles

Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus (ver sección «Propiedades/Efectos»). A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus encapsulados, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no encapsulados VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es reconfortante en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus humano B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Interacción**Vacunas con virus atenuados vivos**

La administración de inmunoglobulina puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubéola, antiparotiditis y antivariola, durante un periodo mínimo de seis semanas y hasta tres meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL**

reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Embarazo, lactancia

Los datos de ensayos clínicos prospectivos relativos al uso de inmunoglobulina humana en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, Hizentra debe administrarse con extrema precaución a las mujeres embarazadas y a las madres en periodo de lactancia.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, ni sobre el feto o el recién nacido.

El tratamiento continuo de la mujer embarazada asegura la inmunidad pasiva del recién nacido.

Las inmunoglobulinas se excretan por la leche y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al recién nacido.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de las inmunoglobulinas sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas

En ocasiones pueden producirse reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada. En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Reacciones locales en los puntos de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picor, hematomas y erupción.

Se han observado Reacciones Adversas (RA) en un estudio de fase I con pacientes sanos (n = 28) y en dos estudios de fase III con pacientes con inmunodeficiencia primaria (n = 100) con Hizentra. Las reacciones adversas notificadas en los tres ensayos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas, y frecuencias. La frecuencia por perfusión se ha evaluado utilizando los criterios siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y muy poco frecuentes ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

- **Infecciones:** raras: Nasofaringitis
- **Sistema inmunológico:** raras: Hipersensibilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

- **Sistema nervioso:** frecuentes: Cefalea
raras: Mareos, migrañas, hiperactividad psicomotora, somnolencia
- **Cardiacas:** raras: Taquicardia
- **Venoso:** raras: Hematoma, eritema
- **Sistema respiratorio:** raras: Tos
- **Desórdenes gastrointestinales:** poco frecuentes: Vómitos. raras: Malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas.
- **Dermis:** poco frecuentes: Prurito.
raras: Dermatitis de contacto, eritema, erupción, urticaria.
- **Sistema musculoesquelético:** raras: Artralgia, dolor lumbar, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades.
- **Renal y tracto urinario:** raras: Hematuria
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**
muy frecuentes: Todas las formas de reacciones en el lugar de inyección/perfusión. poco frecuentes: Fatiga, dolor. raras: Dolor en el pecho, sensación de frío, hipotermia, enfermedad de tipo gripal, malestar, pirexia.
- **Investigaciones:**
raras: Incremento de la aldolasa, incremento de la creatinina fosfoquinasa en la sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, incremento de la presión arterial, incremento de la temperatura corporal, pérdida de peso.
- **Lesiones traumáticas e intoxicaciones:** raras: Contusión

Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver el apartado «Advertencias y precauciones especiales de uso».

Sobredosis

No se conocen las consecuencias de una sobredosis.

Otra información

Incompatibilidades

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede llevar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de aloanticuerpos eritrocíticos (por ejemplo, la prueba de Coombs), conteo de reticulocitos y análisis de haptoglobina.

Interacciones con virus vivos atenuados ver la sección «Interacción».

Periodo de validez y precauciones especiales de conservación

Hizentra puede almacenarse hasta la fecha de caducidad indicada después de la palabra EXP en la caja y la etiqueta del frasco. No use el medicamento después de la fecha de expiración (EXP).

No almacenar a temperatura superior a 25 °C. No congelar. Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños.

Conservar el frasco dentro de la caja para protegerlo de la luz.

Periodo de validez una vez abierto el empaque:

Hizentra está recomendado solamente para unidosis dado que la solución no contiene conservadores, Hizentra debe utilizarse/perfundirse lo antes posible después de abrir el frasco.

Precauciones especiales durante su uso

Hizentra se presenta como solución lista para usar, en frascos unidosis.

El medicamento debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de su uso.

La solución debe ser límpida y de color amarillo pálido o marrón claro. No deben utilizarse soluciones que estén turbias o contengan partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Presentaciones

Caja con un frasco de ~~5 ml (1 g), 10 ml (2 g) y 20 ml (4 g)~~ X mL(X g) de solución.

Medicamento bajo prescripción médica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HIZENTRA SOLUCIÓN INYECTABLE 200 mg/mL

Fabricado por:
CSL Behring AG
Bern
Suiza

Nota: Hizentra® es una marca comercial de CSL Behring AG registrada en muchos países.